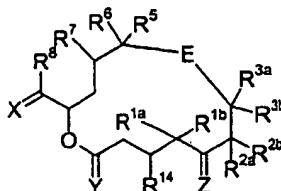




**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b>  <b>C07D 493/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/49020</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 24. August 2000 (24.08.00)		
<table border="0" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/01332  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 18. Februar 2000 (18.02.00)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 08 763.6      18. Februar 1999 (18.02.99)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLÄR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). GRIMM, Michael [DE/DE]; Ottokarstrasse 14, D-12105 Berlin (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></td></tr></table>			<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/01332  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 18. Februar 2000 (18.02.00)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 08 763.6      18. Februar 1999 (18.02.99)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLÄR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). GRIMM, Michael [DE/DE]; Ottokarstrasse 14, D-12105 Berlin (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/01332  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 18. Februar 2000 (18.02.00)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 08 763.6      18. Februar 1999 (18.02.99)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KLÄR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). GRIMM, Michael [DE/DE]; Ottokarstrasse 14, D-12105 Berlin (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
<b>(54) Title: NOVEL EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR PHARMACEUTICAL APPLICATION</b>				
<b>(54) Bezeichnung: NEUE EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG</b>				
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to novel epothilon derivatives of general formula (I), wherein the substituents Y, Z, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> and X have the meanings cited more specifically in the description. The novel compounds interact with tubulin by stabilizing the formed microtubuli. The compounds are able to influence the cell division in a phase-specific manner and are suited for treating malignant tumors, for example, ovarian cancer, gastric carcinoma, colon cancer, breast cancer, lung cancer, head and neck cancer, malignant melanoma, and acute lymphocytic and myelocytic leukemia. The inventive compounds are suited for use in anti-angiogenic therapy as well as for treating chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis). In order to prevent uncontrolled cell proliferations and to improve the compatibility of medical implants, the inventive compounds can be applied or incorporated in polymeric materials. The inventive compounds can be used alone or, in order to achieve additive or synergistic effects, in conjunction with additional constituents and substance classes which can be use in tumor therapy.</p>				



(I)

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytaire Leukämie. Ausserdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemässen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

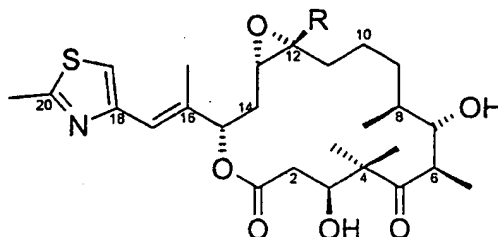
#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

- Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH<sub>3</sub>)

- z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzellen sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

- Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

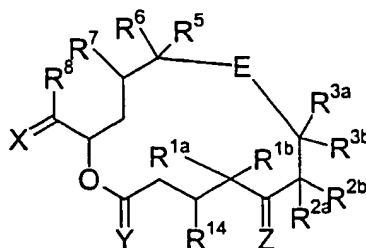
15

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

20

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

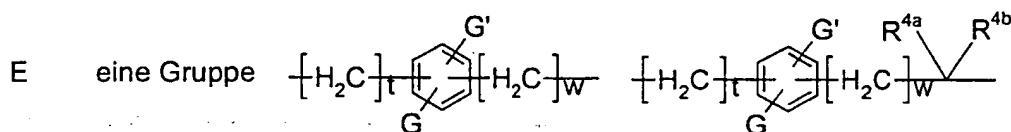
25



I,

worin

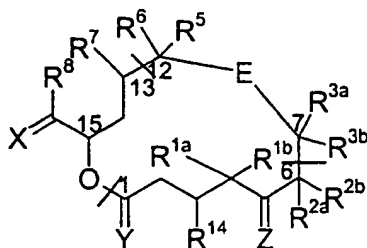
- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)-Gruppe,
- R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,



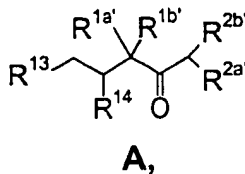
- t 0, 1 oder 2,
- w 0, 1 oder 2,
- G, G' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, -CN, R<sup>24</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, OR<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>,
- R<sup>24a</sup>, R<sup>24b</sup> gleich oder verschieden sind und R<sup>24</sup> oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Gruppe mit e = 4, 5 oder 6,
- R<sup>24</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- R<sup>3a</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal,
- R<sup>3b</sup> OPG<sup>14</sup> oder
- R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> gemeinsam eine Bindung,
- R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-A  
wobei s für 1, 2, 3 oder 4,  
A für OR<sup>22</sup> oder Hal,  
R<sup>22</sup> für Wasserstoff oder PG<sup>4</sup> stehen,
- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

- $R^8$  Wasserstoff, Fluor,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, die alle substituiert sein können,
- X — ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,  
 5 wobei  
 $R^{23}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest,  
 $R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^X$ ,  
 $R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
 10 einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkylrest oder  
 $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring  
 stehen,  
 15 Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,  
 Z ein Sauerstoffatom oder  $H/OR^{12}$ ,  
 wobei  
 $R^{12}$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^Z$   
 ist,  
 20 bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



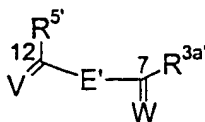
A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

- 5 R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten Bedeutungen haben und
- R13 -CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,
- R14 Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,
- R13a, R14a Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam
- 10 eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,
- R13b, R14b Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,
- R15a, R15b gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,
- Hal Halogen,
- 15 o 2 bis 4,
- q 3 bis 6,
- einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
- freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie
- 20 Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

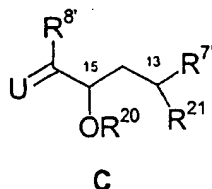
E', R<sup>3a'</sup> und R<sup>5'</sup> die bereits für E, R<sup>3a</sup> und R<sup>5</sup> genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>17</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
 5 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>16</sup>,

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>18</sup>,

10 R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>1</sup>  
 R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl,  
 bedeuten.

C steht für ein C<sub>13</sub>-C<sub>16</sub>-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen  
 15 Formel



worin

R<sup>8'</sup> die bereits in der allgemeinen Formel I für R<sup>8</sup> genannte Bedeutung hat und

20 R<sup>7'</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG<sup>2</sup>

R<sup>21</sup> eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>3</sup>,  
 ein Phosphoniumhalogenidrest PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Hal<sup>-</sup> (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)<sub>2</sub> (Q = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder Phenyl) oder  
 25 ein Phosphinoxidrest P(O)Ph<sub>2</sub> (Ph = Phenyl),



- U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-  
α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup>  
– oder eine Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
wobei
- 5 R<sup>23</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,  
R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>3</sup>,  
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder R<sup>10</sup>  
und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Methylenkohlen-  
10 stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen  
carbocyclischen Ring  
stehen,  
bedeuten.
- 15 Als Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>,  
R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> sind gerad- oder verzweigt-kettige  
Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise  
Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl,  
Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.
- 20 Die Alkylgruppen R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>,  
R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> können perfluoriert oder  
substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkoxygruppen, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert  
sein können).
- 25 Als Arylrest R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>,  
R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> und R<sup>24</sup> kommen substituierte und unsubstituierte  
carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren  
Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl,  
Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder  
30 mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-

Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Aralkylgruppen in R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> und R<sup>24</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG<sup>x</sup> bzw. PG<sup>z</sup> in R<sup>9</sup> und R<sup>12</sup> können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R<sup>1a</sup> und R<sup>1b</sup> gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für V, W und X mögliche C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

5

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

10 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

15 [2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

20 [2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

[2S,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

25 [2R,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

30 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 5 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 10 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 15 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,14-dimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 20 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 25 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 30 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

- 5 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 10 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 15 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 20 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 25 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 30

- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 5 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 10 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 15 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 20 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 25 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 30 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 5 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 10 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 15 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

Darstellung der Teilfragmente A:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich wie in DE 197 51 200.3 beschrieben herstellen.

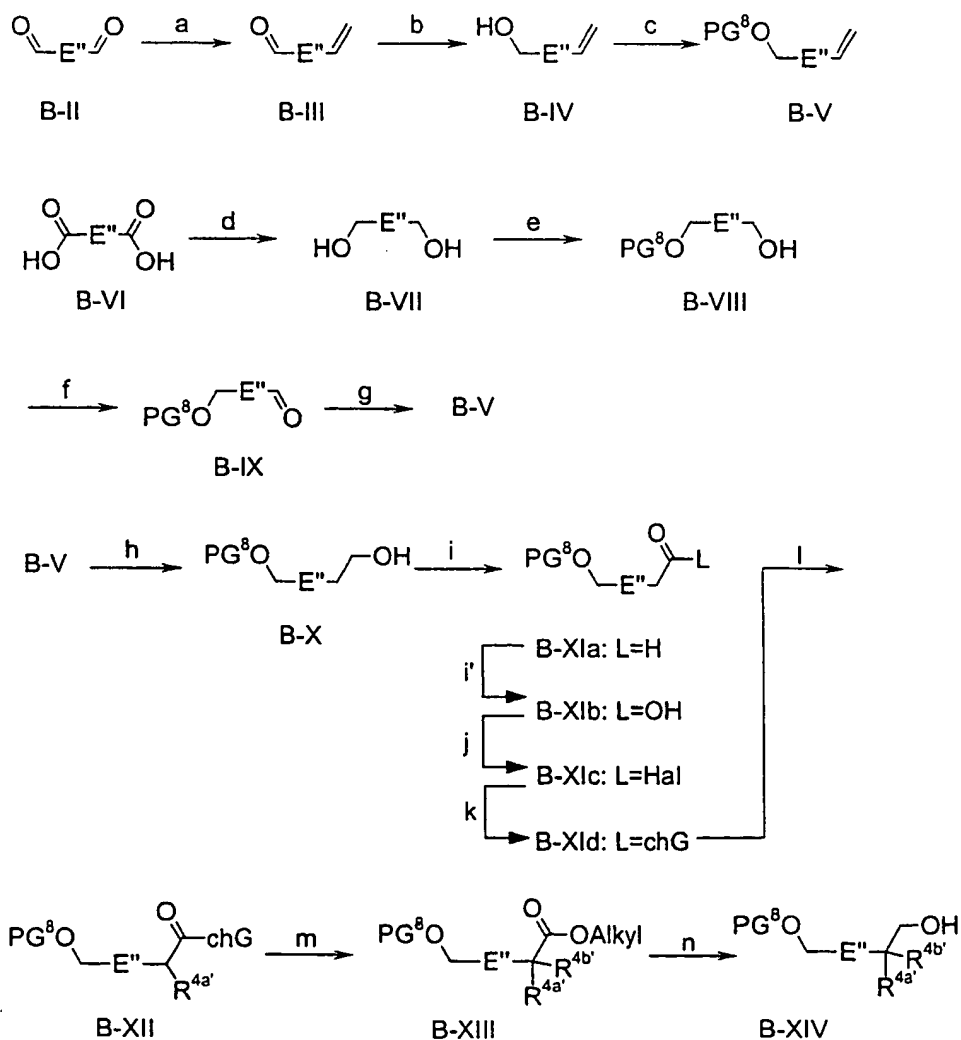
5

Die Darstellung der Teilfragmente B, in denen E'' eine Gruppe

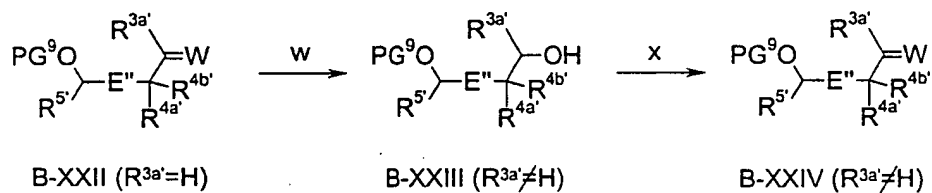
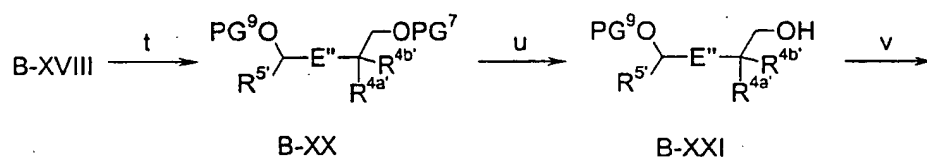
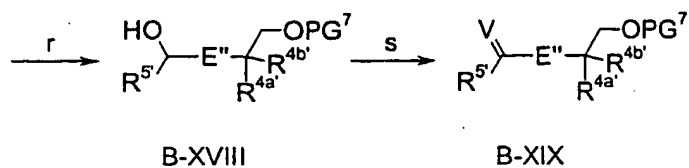
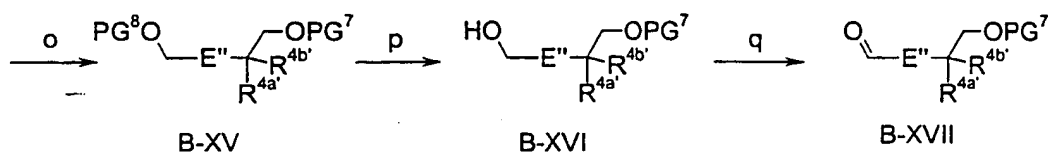


Schema 1

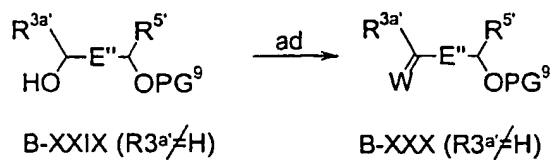
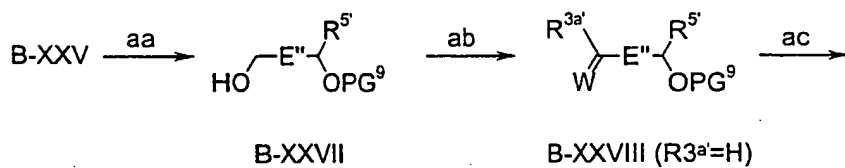
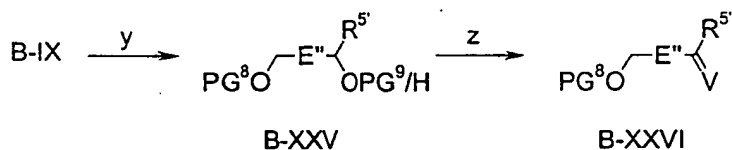
10







5



Schritt a (B-II  $\Rightarrow$  B-III):

Die Verbindung B-II wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden z.B. in einer Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion oder einer analogen Variante  
5 umgesetzt. Bevorzugt ist die Wittig-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs  $\text{CH}_3(\text{Ph})_3^+\text{Hal}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{P}(\text{Alkyl})_3^+\text{Hal}^-$  oder Phosphonaten des Typs  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})(\text{OAr})_2$  mit Ph gleich Phenyl, und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat,  
10 Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt b (B-III  $\Rightarrow$  B-IV):

Die Reduktion der Carbonylgruppe in B-III kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B.  
15 Natriumborhydrid, Diisobutyl-aluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Schritt c (B-IV  $\Rightarrow$  B-V):

Die Hydroxylgruppe in B-IV wird nach den, dem Fachmann bekannten  
20 Methoden geschützt. Als Schutzgruppe  $\text{PG}^8$  kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-,  
25 Acetyl-, 1,1,1-Trichloracetyl, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid  
30 gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt d (B-VI  $\Rightarrow$  B-VII):

Die Reduktion der Säuregruppen in B-VI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Borankomplexe wie z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in Frage.

Schritt e (B-VII  $\Rightarrow$  B-VIII):

Eine Hydroxylgruppe in B-VII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>8</sup> kommen die unter Schritt c bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

Schritt f (B-VIII  $\Rightarrow$  B-IX):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-VIII zum Aldehyd B-IX erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Braunstein, Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie die mit Pyridiniumchlorochromat.

Schritt g (B-IX  $\Rightarrow$  B-V):

Der Aldehyd B-IX wird, wie unter Schritt a beschrieben, in die Methylenverbindung B-V überführt.

Schritt h (B-V  $\Rightarrow$  B-X):

An die Doppelbindung in B-V wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-

Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z.B. Natriumhydroxid.

5

Schritt i und i' ( $B-X \Rightarrow B-XIa \Rightarrow B-XIb$ ):

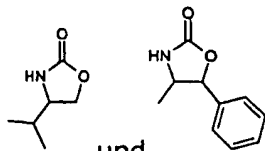
- Die Oxidation des primären Alkohols in B-X über den Aldehyd B-XIa ( $L=H$ ) zur Carbonsäure B-XIb ( $L=OH$ ) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Vorzugsweise erfolgt die Oxidation entweder in zwei
- 10 Reaktionsschritten, wobei der Aldehyd B-XIa nach den unter f) beschriebenen Verfahren generiert wird, oder in einem einzigen Reaktionsschritt unter Verwendung von Chromschwefelsäure.

Schritt j ( $B-XIb \Rightarrow B-XIc$ ):

- 15 Die Carbonsäure B-XIb wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Säurehalogenid der allgemeinen Formel B-XIc ( $L=Hal$ ), vorzugsweise in das Säurechlorid überführt.

Schritt k ( $B-XIc \Rightarrow B-XId$ ):

- 20 Das Säurehalogenid B-XIc kann mit einer chiralen Hilfskomponente chG-H in eine Verbindung der allgemeinen Formel B-XId nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, überführt werden. Als chirale Hilfsgruppe chG-H eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder
- 25 optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der



Formeln und . Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am  $\alpha$ -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der

30 allgemeinen Formel B-XII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich im

Folgeschritt die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-XII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-XII enantiomerenrein erhalten. Wird als chG-H ein achiraler Alkohol wie z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man im Folgeschritt die racemischen Verbindungen rac-B-XII.

5

Schritt l (B-XId  $\Rightarrow$  B-XII):

Die Verbindung B-XId wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen in das Enolat überführt und nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit einer Alkylverbindung  $R^{4a'}$ -LG, worin LG eine Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogenatom, eine  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylsulfonylgruppe oder eine  $C_6$ - $C_{14}$ -Ar(alk)yl-sulfonylgruppe darstellt, alkyliert. Für  $R^{4a'}$  in der Bedeutung von Fluor kommen die, dem Fachmann bekannten elektrophilen Fluorierungsreagentien in Frage. Bevorzugt verwendet wird n-Fluorbenzolsulfonimid.

15

Schritt m (B-XIII  $\Rightarrow$  B-XIV):

Die optionale Einführung eines zusätzlichen Restes  $R^{4b'}$  ( $R^{4b'} \neq$  Wasserstoff) erfolgt wie unter Schritt l) beschrieben. chG-H in B-XIc stellt dann vorzugsweise eine achirale Verbindung dar.

20

Schritt n (B-XIII  $\Rightarrow$  B-XIV):

Wird für chG-H in B-XIc eine chirale Hilfskomponente eingesetzt, so empfiehlt sich der Austausch des chiralen durch einen achiralen Rest durch Umesterung. Hierdurch kann die chirale Hilfskomponente zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden. Für die Umesterung kommen die, dem Fachmann bekannten Methoden in Frage. Vorzugsweise verwendet werden Titan(IV)alkoholate in entsprechenden Alkylalkoholen wie beispielsweise Titan(IV)ethylat in Ethanol.

25

Der Ester in B-XIII wird zum Alkohol B-XIV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminium-

30

hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt o ( $B\text{-XIV} \Rightarrow B\text{-XV}$ ):

- 5 Eine Hydroxylgruppe in B-XIV wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe  $PG^7$  kommen die unter Schritt c bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-,

- 10 Tetrahydrofuran-, t-Butyl-dimethylsilyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt p ( $B\text{-XV} \Rightarrow B\text{-XVI}$ ):

Die unter Schritt c) bzw. e) eingeführte Schutzgruppe  $PG^8$  wird nach den, dem

- 15 Fachmann bekannten Verfahren vorzugsweise unter Verwendung von Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid gespalten.

Schritt q ( $B\text{-XVI} \Rightarrow B\text{-XVII}$ ):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XVI zum Aldehyd erfolgt nach den

- 20 unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt r ( $B\text{-XVII} \Rightarrow B\text{-XVIII}$ ):

Die Umsetzung des Aldehyds B-XVII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XVIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit

- 25 metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel  $M\text{-R}^{5'}$ , worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest  $R^{5'}$  die oben genannte Bedeutung aufweist, steht. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

30

Schritt s ( $B\text{-XVIII} \Rightarrow B\text{-XIX}$ ):

Die Oxidation des Alkohols B-XVIII zum Keton (V in der Bedeutung von Sauerstoff) der allgemeinen Formel B-XIX erfolgt nach den unter f) genannten

Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammonium-perruthenat. Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (V in der  
5 Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR<sup>17</sup> bzw. einer C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe).

Schritt t (B-XVIII  $\Rightarrow$  B-XX):

Die Hydroxylgruppe in B-XVIII wird nach den, dem Fachmann bekannten  
10 Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>9</sup> kommen die unter Schritt c) bereits beschriebenen Schutzgruppen in Frage.

Schritt u (B-XX  $\Rightarrow$  B-XXI):

Die unter Schritt o) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>7</sup> wird nach den, dem  
15 Fachmann bekannten Verfahren unter Verwendung saurer Reaktionsbedingungen gespalten.

Schritt v (B-XXI  $\Rightarrow$  B-XXII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XXI zum Aldehyd B-XXII (R<sup>3a'</sup> in der  
20 Bedeutung von Wasserstoff) erfolgt nach den unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt w (B-XXII  $\Rightarrow$  B-XXIII):

Die optionale Umsetzung des Aldehyds B-XXII zu Alkoholen der allgemeinen  
25 Formel B-XXIII unter Einführung eines Restes R<sup>3a'</sup> erfolgt nach den unter Schritt r) beschriebenen Verfahren.

Schritt x (B-XXIII  $\Rightarrow$  B-XXIV):

Die Oxidation des Alkohols B-XXIII zur Carbonylverbindung der allgemeinen  
30 Formel B-XXIV (W in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter f) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammonium-

perruthenat. Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (W in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR<sup>19</sup> bzw. einer C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe).

5

Schritt y (B-IX  $\Rightarrow$  B-XXV):

Die Umsetzung des Aldehyds B-IX zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XXV erfolgt nach den unter r) genannten Verfahren.

10 Schritt z (B-XXV  $\Rightarrow$  B-XXVI):

Die Oxidation des Alkohols B-XXV zum Keton (V in der Bedeutung von Sauerstoff) der allgemeinen Formel B-XXVI erfolgt nach den unter f) genannten Verfahren.

15 Schritt aa (B-XXV  $\Rightarrow$  B-XXVII):

Die unter Schritt t) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>9</sup> wird nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten.

Schritt ab (B-XXVII  $\Rightarrow$  B-XXVIII):

20 Die Oxidation des primären Alkohols in B-XXVII zum Aldehyd B-XXVIII (R<sup>3a'</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff) erfolgt nach den unter Schritt f) beschriebenen Verfahren.

Schritt ac (B-XXVIII  $\Rightarrow$  B-XXIX):

25 Die optionale Umsetzung des Aldehyds B-XXVIII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XXIX unter Einführung eines Restes R<sup>3a'</sup> erfolgt nach den unter Schritt r) beschriebenen Verfahren.

Schritt ad (B-XXIX  $\Rightarrow$  B-XXX):

30 Die Oxidation des Alkohols B-XXIX zur Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-XXX (W in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter x) bzw. f) genannten Verfahren.



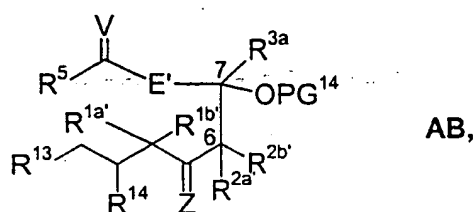
Darstellung der Teilfragmente C:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3 beschrieben herstellen.

5

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB

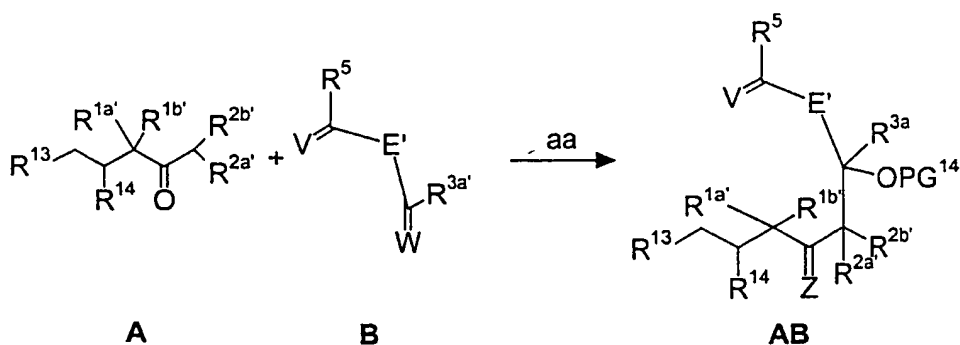


10

worin R1a', R1b', R2a', R2b', R3a, R5, R13, R14, E', V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

15

Schema 2



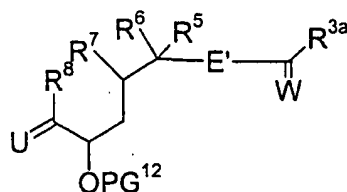
20 Schritt aa (A + B ⇒ AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat

wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Teilfragmente der allgemeinen Formel BC

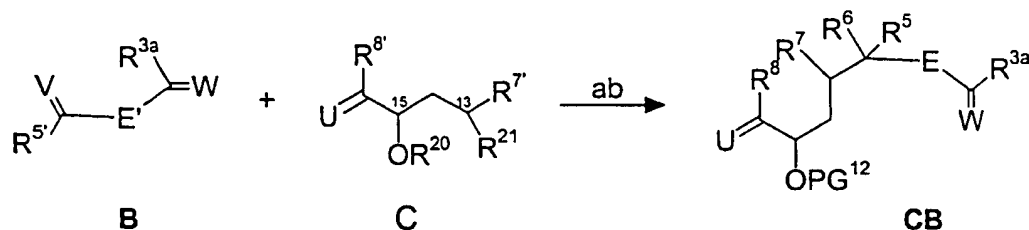
5



**BC,**

worin R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, E', U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

### Schema 3

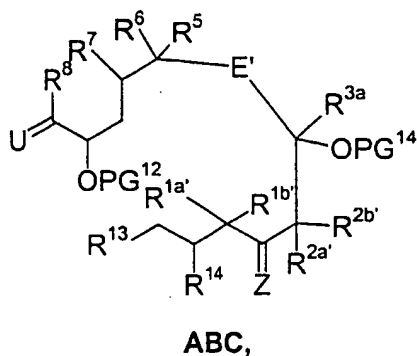


15

**Schritt ab ( $B + C \Rightarrow BC$ ):**

Die Verbindung C, in der R<sup>21</sup> die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, einer C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>18</sup> hat, umgesetzt.

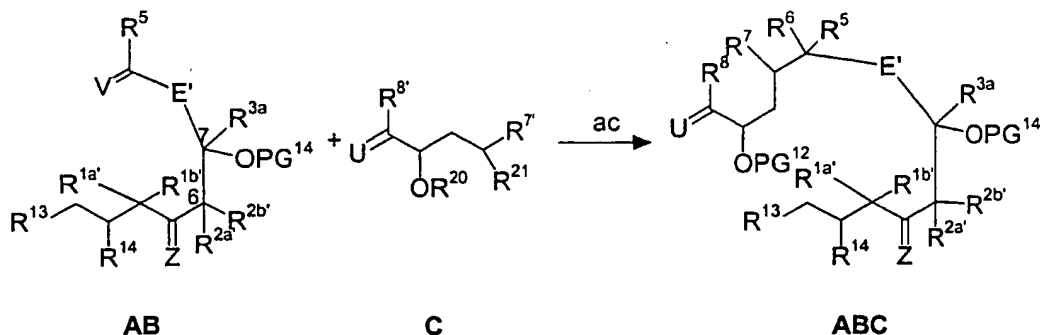
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)



- 5    worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, E', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 4 und Schema 5 gezeigten Verfahren erhalten.

10

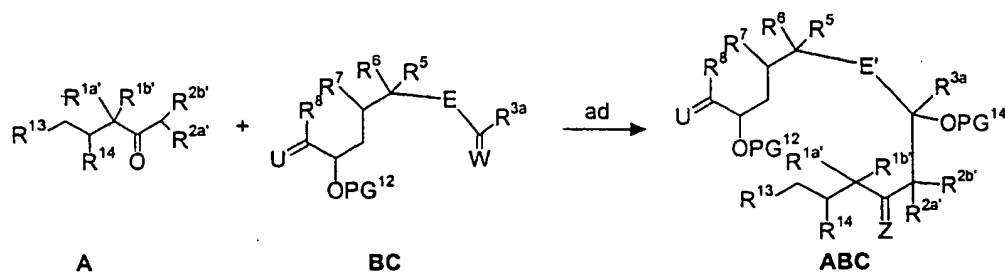
Schema 4



Schritt ac (AB + C ⇒ ABC):

- 15    Die Verbindung C, in der R<sup>21</sup> die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat,
- 20    umgesetzt.

### Schema 5



Schritt ad  $(A+BC \Rightarrow ABC)$ :

- 5 Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

10

Schritt ae ( $ABC \Rightarrow I$ ):

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Carbonsäure CO<sub>2</sub>H und PG<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatoms besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

- 15

Schritt af  $(ABC \Rightarrow I)$ :

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>OH und PG<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

- 25

Die Verbindungen ABC, in denen R<sup>13</sup> eine Gruppe CH<sub>2</sub>-Hal oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Alkyl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aryl oder CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>Aralkyl und PG<sup>12</sup> ein

Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

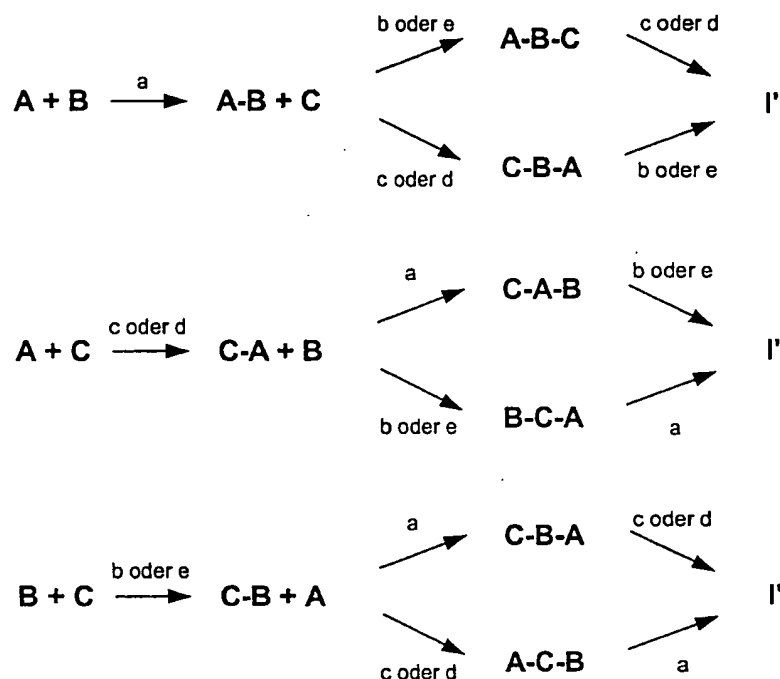
Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 2)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
$B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 3) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	$R^{13} = \text{CO}_2R^{13b} \text{ oder COHal und } R^{20} = \text{Wasserstoff}$ $R^{13} = \text{CH}_2\text{OH und } R^{20} = \text{Wasserstoff oder SO}_2\text{-Alkyl oder SO}_2\text{-Aryl oder SO}_2\text{-Aralkyl}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 6 angegeben, verknüpfen:

Schema 6

5



10

Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

15 Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

### Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,

- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGF $\beta$ , EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
  - Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie  
5 z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofin, 8-Cl-cAMP,
  - Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
  - Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der  
10 Eicosanoide wie z.B. PGI $_2$ , PGE $_1$ , 6-Oxo-PGE $_1$  sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
  - Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
  - 15 • natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch  
20 verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten  
Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale,  
25 percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

30 Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder



nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

- Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als
- 5 Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.
- 10 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

**Beispiel 1**

**[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion**

5

**Beispiel 1a**

**1,3-Bis-(hydroxymethyl)-benzol**

Die Lösung von 84,8 g (437mmol) Isophtalsäuredimethylester in 840 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon und unter Kühlung mit 1,6 l einer 1,2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol. Man läßt auf 15°C erwärmen und 1,5 Stunden reagieren. Man kühlt erneut, versetzt vorsichtig mit 520 ml Isopropanol, 350 ml Wasser und rührt, bis ein körniger Niederschlag gebildet ist. Man filtriert, wäscht mehrfach mit Ethylacetat nach, trocknet die vereinigten Filtrate über Natriumsulfat und isoliert nach Filtration und Lösungsmittelabzug 45,8 g (331 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4,62 (4H), 7,18-7,37 (4H) ppm.

**Beispiel 1b**

**3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-benzylalkohol**

Zu einer Suspension von 33,5 g Natriumhydrid (60%ig) in 1,67 l wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon die Lösung von 105 g (761 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 760 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, rührt 45 Minuten nach, versetzt mit 218 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 155 g (412 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

30

**Beispiel 1c**

**3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-benzaldehyd**

Die Lösung von 185 g (492 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 4,5 l Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 212 g Pyridiniumchlorochromat und rührt 2 Stunden. Man filtriert über Kieselgel, wäscht mit Dichlormethan nach und engt die vereinigten  
5 Filtrate ein. Isoliert werden 172 g (459 mmol, 93%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,12 (9H), 4,83 (2H), 7,33-7,55 (7H), 7,59-7,72 (5H), 7,76-7,85 (2H), 10,02 (1H) ppm.

10 Beispiel 1d

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-vinylbenzol

Die Suspension aus 246 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 279 ml einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan.

15 Nach 30 Minuten tropft man die Lösung von 172 g (459 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 1,2 l Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und noch 16 Stunden reagieren. Anschließend versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingengt, der  
20 Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das Filtrat reinigt man durch Chromatographie an ca. 500 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 158 g (424 mmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,11 (9H), 4,79 (2H), 5,24 (1H), 5,73 (1H), 6,72 (1H),  
25 7,21-7,49 (10H), 7,65-7,76 (4H) ppm.

Beispiel 1e

3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-benzol

Die Lösung von 158 g (424 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten  
30 Verbindung in 2,1 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 848 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 2 Stunden reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 1,4 l einer 5%-igen Natronlauge sowie 649 ml

einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 123 g (315 mmol, 74%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,10$  (9H), 1,36 (1H), 2,87 (2H), 3,86 (2H), 4,78 (2H), 7,08-7,49 (10H), 7,70 (4H) ppm.

10

#### Beispiel 1f

##### 3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-phenylelessigsäure

Die Lösung von 146 g (373 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 3 l Aceton kühlt man auf  $-30^\circ\text{C}$ , versetzt mit 580 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 3 Stunden. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 117 g (289 mmol, 78%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,10$  (9H), 3,66 (2H), 4,78 (2H), 7,15-7,48 (10H), 7,70 (4H) ppm.

#### Beispiel 1g

##### 3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]-phenylelessigsäurechlorid

Die Lösung von 108 g (266 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 650 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 45 ml Thionylchlorid und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Man engt ein und setzt die erhaltene Titelverbindung ohne Reinigung weiter um.

#### 30 Beispiel 1h

(4S)-4-Isopropyl-3-[[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl]acetyl]-2-oxazolidinon

Die Lösung von 36 g (4S)-4-Isopropyl-2-oxazolidinon in 340 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei –78°C mit 114 ml einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan. Nach 1 Stunde tropft man die Lösung von 112 g (max. 266 mmol) der nach Beispiel 1g  
5 hergestellten Verbindung in 680 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Man läßt innerhalb 1 Stunde auf –10°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingeeengt, der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das  
10 Filtrat reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 60,5 g (117 mmol, 44%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,80 (3H), 0,89 (3H), 1,10 (9H), 2,37 (1H), 4,17-4,49 (5H), 4,77 (2H), 7,18-7,49 (10H), 7,71 (4H) ppm.

15

#### Beispiel 1i

(4S,2'S)-4-Isopropyl-3-[2-[3-[[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]methyl]phenyl]oxopropyl]-2-oxazolidinon

148 ml einer 1 M Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran  
20 kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –78°C, tropft die Lösung von 59 g (115 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 550 ml Tetrahydrofuran zu, versetzt nach 1 Stunde mit 37 ml Jodmethan und rührt noch 3 Stunden bei –70°C. Man gießt in eine gesättigte  
25 Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden eingeeengt, der Rückstand in n-Hexan aufgenommen und nicht gelöste Anteile abfiltriert. Das Filtrat reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 34,2 g (64,6 mmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,91 (6H), 1,10 (9H), 1,51 (3H), 2,44 (1H), 4,04-4,19 (2H), 4,33 (1H), 4,77 (2H), 5,15 (1H), 7,20-7,48 (10H), 7,70 (4H) ppm.



Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 26,9 g (55 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,10 (9H), 1,32 (3H), 1,39-1,89 (6H), 3,04 (1H), 3,37-3,54 (2H), 3,60-3,91 (2H), 4,54+4,60 (1H), 4,78 (2H), 7,09-7,49 (10H), 7,71 (4H) ppm.

#### Beispiel 1m

(2S)-2-[3-[Hydroxymethyl]phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung von 26,9 g (55,1 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in 765 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 110 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 1 Stunde bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,45 g (49,7 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,33 (3H), 1,39-1,93 (7H), 3,05 (1H), 3,36-3,54 (2H), 3,60-3,90 (2H), 4,53+4,60 (1H), 4,68 (2H), 7,14-7,34 (4H) ppm.

#### Beispiel 1n

(2S)-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-prop-2-yl]-benzaldehyd

Die Lösung von 8,67 ml Oxalylchlorid in 290 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 14,1 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 12,45 g (49,7 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 290 ml wasserfreiem Dichlormethan und läßt innerhalb einer Stunde auf -20°C erwärmen. Anschließend versetzt man mit 47 ml Triethylamin und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

## Beispiel 1o

(2S,1'RS)-2-[3-[1-Hydroxyethyl]phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung des nach Beispiel 1n dargestellten Rohproduktes (max. 49,7 mmol)  
5 in 250 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man bei 0°C unter einer  
Atmosphäre aus trockenem Argon langsam mit 68 ml einer 1,5 M Lösung von  
Methylithium in Diethylether und rührt noch 1 Stunde nach. Man gießt in eine  
gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die  
vereinigten organischen Extrakte werden eingeeengt, über Natriumsulfat  
10 getrocknet und der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand  
durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-  
Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 7,68 g (29,1 mmol, 58%) der  
Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,33 (3H), 1,41-1,90 (10H), 3,05 (1H), 3,36-3,55 (2H),  
15 3,58-3,90 (2H), 4,54+4,60 (1H), 4,90 (1H), 7,12-7,34 (4H) ppm.

## Beispiel 1p

(2S)-2-[3-[Acetylphenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propan

Die Lösung von 7,62 g (29 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1o  
20 dargestellten Verbindungen in 400 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man  
mit Molekularsieb (4A, ca. 2g), 6,0 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 563 mg  
Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer  
Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene  
Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 800 ml feinem Kieselgel mit einem  
25 Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,77 g (25,8  
mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,35 (3H), 1,40-1,88 (6H), 2,61 (3H), 3,12 (1H), 3,35-3,53  
(2H), 3,53-3,92 (2H), 4,53+4,60 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 7,81 (1H), 7,88 (1H)  
ppm.



## Beispiel 1q

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

- 5 Die Suspension von 5,31 g (6,45 mmol) (5E,3S)-[3-[[1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 4,2 ml einer 1 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der
- 10 roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,13 g (4,31 mmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 25 ml Tetrahydrofuran, läßt 1,5 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an
- 15 Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden 1,49 g (2,22 mmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,99-1,12 (9H), 1,20-1,33 (3H), 1,33-2,09 (12H), 2,14-2,55 (2H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,30-3,52 (2H), 3,57-3,89 (2H), 4,08-4,33 (2H), 4,52+4,58 (1H), 5,31+5,59 (1H), 6,23+6,31 (1H), 6,75+6,79 (1H), 6,85-7,44

20 (10H), 7,54-7,75 (4H) ppm.

## Beispiel 1r

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-Hydroxy-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

- 25 In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 2,58 g (3,79 mmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,28 g (2,90 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,28-1,38 (3H), 1,40-1,88 (6H), 1,88-2,13 (6H), 2,33 (1H), 2,58 (1H), 2,71 (3H), 3,02 (1H), 3,34-4,02 (5H), 4,17+4,31 (1H), 4,53+4,59 (1H),

30 5,51+5,80 (1H), 6,52+6,61 (1H), 6,92+6,97 (1H), 7,00-7,18 (2H), 7,20-7,31 (2H) ppm.

## Beispiel 1s

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

- 5 Zu einer Lösung von 1,28 g (2,90 mmol) der nach Beispiel 1r dargestellten Substanz und 300 mg 1H-Imidazol in 30 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 646 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 15 Stunden bei 23°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die
- 10 organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 1,50 g (2,70 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,02-0,14 (6H), 0,83-0,99 (9H), 1,28-1,38 (3H), 1,39-1,85
- 15 (6H), 1,85-2,11 (6H), 2,11-2,60 (2H), 2,72 (3H), 3,03 (1H), 3,36-3,55 (2H), 3,59-3,90 (2H), 4,12+4,27 (1H), 4,55+4,60 (1H), 5,49+5,80 (1H), 6,46+6,52 (1H), 6,90+6,94 (1H), 7,00-7,31 (4H) ppm.

## Beispiel 1t

- 20 [1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-hydroxy-ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

- Die Lösung von 1,50 g (2,70 mmol) der nach Beispiel 1s dargestellten Verbindung in 50 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 514 mg *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und rührt 8
- 25 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,07 g (2,27 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Eine analytische Probe wird in das E- bzw. Z-Isomere chromatographisch aufgetrennt.

- 30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) des E-Isomeren: δ = 0,03 (3H), 0,09 (3H), 0,92 (9H), 1,28 (3H), 1,62 (1H), 2,04 (6H), 2,38-2,60 (2H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,71 (2H), 4,27 (1H), 3,78 (1H), 6,52 (1H), 6,94 (1H), 7,09 (1H), 7,19-7,32 (3H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) des Z-Isomeren: δ = 0,02 (3H), 0,07 (3H), 0,91 (9H), 1,30 (3H), 1,87 (3H), 2,03 (3H), 2,12-2,39 (3H), 2,71 (3H), 2,95 (1H), 3,6-3,78 (2H), 4,15 (1H), 5,51 (1H), 6,48 (1H), 6,91 (1H), 7,03-7,17 (3H), 7,27 (1H) ppm.

5 Beispiel 1u

[1E,3S,5E/Z,6(S)]-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2-methyl-6-[3-[1-methyl-2-oxo-ethyl]phenyl]hepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,07 g (2,27 mmol) der nach Beispiel 1t dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,04 g (2,21 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1v

[3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-7-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on (A) und  
[3S,6S,7R,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-7-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on (B)

Die Lösung von 0,35 ml Diisopropylamin in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 1,04 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,04 g (2,21 mmol) der nach Beispiel 1u dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 964 mg (2,43 mmol) (3S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on in 11 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 1,27 g (1,46 mmol, 66%) der Titelverbindung A sowie 207 mg (237 µmol, 11%) der Titelverbindung B erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = -0,15-0,14 (18H), 0,73-1,06 (33H), 1,06-1,68 (8H), 1,82-2,10 (6H), 2,10-2,58 (2H), 2,66-2,83 (5H), 3,45-3,78 (4H), 4,12+4,25 (1H), 5,49+5,78 (1H), 6,44+6,51 (1H), 6,90+6,93 (1H), 6,98-7,30 (4H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = -0,12-0,10 (18H), 0,73-0,98 (33H), 1,03 (3H), 1,22-1,47 (5H), 1,87 (3H), 2,00 (3H), 2,10-2,37 (2H), 2,62-2,82 (2H), 2,71 (3H), 3,47-3,74 (4H), 3,88 (1H), 4,12 (1H), 5,49 (1H), 6,43 (1H), 6,89 (1H), 6,96-7,10 (3H), 7,27 (1H) ppm.

#### Beispiel 1w

10 [3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-1,3,7-Tris[((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl)oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethylnonan-5-on

Die Lösung von 978 mg (1,12 mmol) der nach Beispiel 1v dargestellten Verbindung A in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,8 ml 2,6-Lutidin, 4 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 834 mg (845 µmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,01-0,10 (24H), 0,80-1,18 (45H), 1,28 (3H), 1,44-1,63 (3H), 1,83-2,10 (6H), 2,10-2,60 (2H), 2,71 (3H), 3,08-3,41 (1H), 3,50-3,72 (2H), 3,90 (1H), 4,02-4,28 (2H), 5,48+5,77 (1H), 6,44+6,52 (1H), 6,87-6,94 (1H), 6,99-7,30 (4H) ppm.

#### Beispiel 1x

30 [3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[((1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl)oxy]-8-[3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-1-hydroxy-4,4,6-trimethylnonan-5-on

Die Lösung von 834 mg (845 µmol) der nach Beispiel 1w dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 9 ml Dichlormethan und 9 ml Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 196 mg

Campher-10-sulfonsäure, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch 3 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt  
5 im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 603 mg (691 µmol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

#### Beispiel 1y

10 [3S,6R,7S,8S,(1E/Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-1-oxo-4,4,6-trimethylnonan-5-on

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 603 mg (691 µmol) der nach Beispiel 1x dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 653 mg (max. 691  
15 µmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

#### Beispiel 1z

[3S,6R,7S,8I,(1Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-  
20 [[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure (A) und

[3S,6R,7S,8I,(1E,4S,5E)]-3,7-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-  
[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure (B)

25 In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 653 mg (max. 691 µmol) der nach Beispiel 1y dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 237 mg (267 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 188 mg (212 µmol, 31%) der Titelverbindung B neben 18 mg weiterer Isomere jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = -0,75 (3H), -0,25 (3H), 0,00-0,11 (12H), 0,76-0,90  
30 (27H), 1,03 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,29 (3H), 1,86 (3H), 1,99 (3H), 2,16 (2H), 2,36 (1H), 2,46 (1H), 2,66 (1H), 2,71 (3H), 3,18 (1H), 4,15 (1H), 4,22 (1H), 4,53 (1H), 5,49 (1H), 6,61 (1H), 6,89 (1H), 6,98 (1H), 7,03 (1H), 7,09 (1H), 7,21 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = -0,12-0,12 (18H), 0,80-1,01 (27H), 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,16 (3H), 1,28 (3H), 2,02 (6H), 2,19-2,76 (5H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,11 (1H), 4,27 (1H), 4,37 (1H), 5,77 (1H), 6,59 (1H), 6,94 (1H), 6,99-7,30 (4H) ppm.

#### 5 Beispiel 1aa

[3S,6R,7S,8I,(1Z,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-hydroxy-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 237 mg (267 µmol) der nach Beispiel 1z  
10 dargestellten Verbindung A um und setzt das nach Aufarbeitung isolierte Rohprodukt ohne Reinigung weiter um.

#### Beispiel 1ab

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-  
15 2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

Die Lösung von 223 mg (max. 267 µmol) der nach Beispiel 1aa dargestellten Verbindung in 2,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 229 µl Triethylamin, 209 µl 2,4,6-  
20 Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man verdünnt mit 30 ml Toluol, tropft innerhalb 3,5 Stunden zu einer Lösung aus 339 mg 4-Dimethylaminopyridin in 110 ml Toluol und rührt 30 Minuten bei 23°C. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat.  
25 Isoliert werden 128 mg (169 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,01-0,09 (12H), 0,80 (3H), 0,85 (9H), 0,90 (3H), 0,96 (9H), 1,08 (3H), 1,29 (3H), 2,05 (3H), 2,11 (3H), 2,28-2,57 (4H), 2,72 (3H), 2,90 (1H), 3,08 (1H), 3,95 (1H), 4,29 (1H), 5,00 (1H), 5,38 (1H), 6,53 (1H), 7,00 (1H), 7,08-7,32 (4H) ppm.

## Beispiel 1

[2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

- 5 Die Lösung von 19 mg (25  $\mu$ mol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 800  $\mu$ l eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man läßt 16 Stunden bei 0°C stehen, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-
- 10 lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 9 mg (17  $\mu$ mol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,16 (3H), 1,39 (3H), 2,03 (3H), 2,07 (3H), 2,26-2,39 (3H), 2,67-2,93 (3H), 2,70 (3H), 3,01 (1H), 3,73 (1H), 3,93 (1H), 3,98 (1H), 5,22 (1H), 5,48 (1H), 6,47 (1H), 6,97 (1H), 7,01-7,10 (3H), 7,28 (1H) ppm.

## 20 Beispiel 2

[2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion (A) und

25 [2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion (B)

- Zu einer Lösung von 9 mg (17  $\mu$ mol) der nach Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,5 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 99  $\mu$ l einer 0.1037 molaren EDTA-diNatrium-Salzlösung und 163  $\mu$ l 1,1,1-Trifluoraceton.
- 30 Dann wird eine Mischung aus 22,6 mg Oxon und 11,3 mg Natriumhydrogencarbonat zugegeben und für 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend versetzt man mit Natriumthiosulfat-Lösung und extrahiert mehrfach mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingengt. Man reinigt durch präparative Dünnschichtchromatographie mit Hexan / Essigester. Man erhält 3,8 mg (7 mmol, 41%) der Titelverbindung A und 0,5 mg (0,9 µmol, 5%) der

5 Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 1,01 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,39 (3H), 1,61 (1H), 1,70 (3H), 2,02 (3H), 2,17 (1H), 2,24 (1H), 2,31 (1H), 2,69 (3H), 2,74 (1H), 2,89 (1H), 3,16 (1H), 3,42 (1H), 3,80 (1H), 3,93 (2H), 5,25 (1H), 6,45 (1H), 6,95 (1H), 7,10 (1H), 7,19 (1H), 7,25 (1H), 7,30 (1H) ppm.

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,18 (3H), 1,40 (3H), 1,99 (1H), 2,03 (3H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,41 (1H), 2,57 (1H), 2,72 (3H), 2,79-2,93 (2H), 3,10 (1H), 3,69 (1H), 3,94 (1H), 4,07-4,17 (2H), 5,43 (1H), 6,60 (1H), 7,02 (1H), 7,04-7,12 (2H), 7,22-7,31 (2H) ppm.

### 15 Beispiel 3

**[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion**

### 20 Beispiel 3a

**[3S,6R,7S,81,(1E,4S,5E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-8-[3-[4-hydroxy-1,5-dimethyl-6-(2-methylthiazol-4-yl)hexa-1,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethyl-5-oxononansäure**

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 188 mg (212 µmol) der nach Beispiel 1z  
25 dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 164 mg (max. 212 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

### Beispiel 3b

30 **[2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion**



In Analogie zu Beispiel 1ab setzt man 177 mg (max. 212  $\mu$ mol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 54 mg (72  $\mu$ mol, 34%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0,03 (3H), 0,00 (3H), 0,01 (3H), 0,13 (3H), 0,84 (12H),  
5 0,95 (9H), 0,99 (3H), 1,03 (3H), 1,30 (3H), 2,09 (3H), 2,18 (3H), 2,47 (1H), 2,62 (1H), 2,71 (2H), 2,75 (3H), 2,83 (1H), 4,10 (1H), 4,39 (1H), 5,43 (1H), 5,98 (1H), 6,62 (1H), 7,00 (1H), 7,07 (1H), 7,13-7,31 (3H) ppm.

### Beispiel 3

10 [2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 54 mg (72  $\mu$ mol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24  
15 mg (46  $\mu$ mol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,91 (3H), 0,98 (3H), 1,00 (3H), 1,41 (3H), 2,07(3H), 2,14 (3H), 2,28 (1H), 2,48 (1H), 2,60-2,83 (5H), 2,72 (3H), 3,67 (1H), 3,87 (1H), 3,92 (1H), 5,68 (1H), 5,73 (1H), 6,61 (1H), 6,99-7,08 (3H), 7,16-7,31 (2H) ppm.

### 20 Beispiel 4

[2S,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 24 mg (46  $\mu$ mol) der nach Beispiel 3  
25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 13 mg (24  $\mu$ mol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,98 (6H), 1,03 (3H), 1,32 (3H), 1,68 (3H), 1,85 (1H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,43 (1H), 2,53 (1H), 2,67-2,80 (2H), 2,71 (3H), 2,85 (1H), 3,10 (1H), 3,79 (1H), 3,96 (1H), 4,08 (1H), 5,63 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H), 7,01-7,09  
30 (2H), 7,19-7,30 (2H) ppm.

**B ispiel 5**

**[3Z,6S(E),10S,13R,14R]-10,14-Dihydroxy-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,11,11,13-tetramethyl-7-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),3,15,17-tetraen-8,12-dion**

5

**Beispiel 5a**

(1E,3S,5Z)-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-7-[3-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl]-2,6-dimethylhepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

- Zu einer Suspension von 981 mg (15 mmol) Zink (aktiviert mit 2 normaler HCl) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 35°C eine Lösung von 1,216 g (5 mmol) 2-[3-(Brommethyl)phenyl]-1,3-dioxolan (siehe Tetrahedon **1997**, 6755-6790) in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran addiert. Nach vollständiger Zugabe läßt man ohne weitere Wärmezufuhr 30 Minuten nachrühren. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einer Spritze aufgenommen, wobei das überschüssige Zink im Kolben zurückbleibt. Diese Lösung wird dann zu einer Lösung von 980 mg (1,67 mmol) (1E,3S,5Z)-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-6-iod-2-methylhepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol (siehe J. Am. Chem. Soc. **1997**, 10073-10092 sowie Synlett **1998**, 861-864) in 6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran addiert. Man addiert 175 mg (0,15 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und läßt 2 Stunden bei 23°C nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 572 mg (916 µmol, 55% bezogen auf (1E,3S,5Z)-4-[3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-6-iod-2-methylhepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol) der Titelverbindung.

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,09 (9H), 1,58 (3H), 2,00 (3H), 2,40 (1H), 2,71 (3H), 3,18 (1H), 4,00-4,18 (4H), 4,23 (1H), 5,14 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1H), 6,80 (1H), 7,00 (1H), 7,17 (1H), 7,25-7,40 (6H), 7,60-7,71 (4H) ppm.

- 30 **Beispiel 5b**

(1E,3S,5Z)-4-[7-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl]-2,6-dimethyl-3-hydroxyhepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

In Analogie zu Beispiel 1m werden 572 mg (916  $\mu\text{mol}$ ) der unter Beispiel 5a beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Reinigung 293 mg (760  $\mu\text{mol}$ , 83%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,63 (3H), 2,06 (3H), 2,51 (1H), 2,71 (3H), 3,42 (2H),  
5 4,00-4,18 (4H), 4,23 (1H), 5,38 (1H), 5,78 (1H), 6,59 (1H), 6,96 (1H), 7,17 (1H),  
7,25-7,35 (3H) ppm.

#### Beispiel 5c

(1E,3S,5Z)-4-[3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-(1,3-dioxolan-2-  
10 yl)phenyl]-2,6-dimethylhepta-1,5-dienyl]-2-methylthiazol

In Analogie zu Beispiel 1s werden 293 mg (760  $\mu\text{mol}$ ) der unter Beispiel 5b beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Reinigung 372 mg (744  $\mu\text{mol}$ , 98%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,02 (3H), 0,06 (3H), 0,90 (9H), 1,60 (3H), 1,99 (3H), 2,40  
15 (1H), 2,70 (3H), 3,38 (2H), 4,00-4,20 (5H), 5,43 (1H), 5,76 (1H), 6,48 (1H), 6,92  
(1H), 7,13 (1H), 7,20-7,30 (3H) ppm.

#### Beispiel 5d

3-[(2Z,5S,6E)-2,6-Dimethyl-5-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(2-  
20 methylthiazol-4-yl)hepta-2,6-dien-1-yl]benzaldehyd

Zu einer Lösung von 372 mg (744  $\mu\text{mol}$ ) der unter Beispiel 5c beschriebenen Verbindung in 10 ml Aceton werden 374 mg (1488  $\mu\text{mol}$ ) Pyridinium-para-Toluolsulfonat addiert. Man läßt 2,5 Stunden bei 50°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung.  
25 Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 299 mg (656  $\mu\text{mol}$ , 88%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,03 (3H), 0,09 (3H), 0,90 (9H), 1,62 (3H), 2,02 (3H), 2,42  
30 (1H), 2,71 (3H), 3,46 (2H), 4,19 (1H), 5,40 (1H), 6,52 (1H), 6,95 (1H), 7,38-7,45  
(2H), 7,66 (1H), 7,74 (1H) ppm.

## Beispiel 5e

[3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-5[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,6-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-7-hydroxy-4,4,6-trimethylheptan-5-on

- 5 Analog zu Beispiel 1v werden aus 299 mg (656  $\mu$ mol) der unter Beispiel 5d beschriebenen Verbindung und 528 mg (1312  $\mu$ mol) (3S)-1,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on nach Aufreinigung 321 mg (374  $\mu$ mol, 57 % bezogen auf 5d) der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,00-0,14 (18H), 0,85-0,95 (27H), 1,00 (3H), 1,03 (3H),  
10 1,15 (3H), 1,51 (1H), 1,60 (3H), 1,99 (3H), 2,40 (2H), 2,71 (3H), 3,22 (1H), 3,37 (2H), 3,58-3,70 (3H), 3,92 (1H), 4,12 (1H), 4,49 (1H), 5,32 (1H), 6,44 (1H), 6,91 (1H), 7,02-7,25 (4H) ppm.

## Beispiel 5f

- 15 [3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-1,3,7-Tris[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-[5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,6-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-4,4,6-trimethylheptan-5-on

- In Analogie zu Beispiel 1w werden 321 mg (374  $\mu$ mol) der unter Beispiel 5e beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Reinigung 338 mg (347  
20  $\mu$ mol, 93%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0,04-0,10 (21H), 0,28 (3H), 0,78 (3H), 0,80-0,97 (39H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 2,03 (3H), 2,40 (2H), 2,71 (3H), 3,20-3,40 (3H), 3,50-3,70 (3H), 4,17 (1H), 4,62 (1H), 5,29 (1H), 6,51 (1H), 6,92 (1H), 6,93-7,12 (4H) ppm.

- 25 Beispiel 5g

[3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-3,7-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-[5-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,6-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-1-hydroxy-4,4,6-trimethylheptan-5-on

- In Analogie zu Beispiel 1x werden 338 mg (347  $\mu$ mol) der unter Beispiel 5f beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Reinigung 290 mg (338  
30  $\mu$ mol, 97%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,05 (3H), 0,00-0,12 (12H), 0,21 (3H), 0,85-0,95 (30H), 0,99 (3H), 1,21 (3H), 1,60 (3H), 2,02 (3H), 2,40 (2H), 2,71 (3H), 3,20 (1H), 3,31 (2H), 3,58 (2H), 3,70 (1H), 4,20 (1H), 4,68 (1H), 5,30 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H), 6,93-7,14 (4H) ppm.

5

#### Beispiel 5h

[3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,6-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-1-oxo-4,4,6-trimethylheptan-5-on

- 10 In Analogie zu Beispiel 1n werden 290 mg (338 μmol) der unter Beispiel 5f beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält 289 mg (100% roh) der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,02-0,10 (15H), 0,38 (3H), 0,80-0,95 (33H), 1,20 (3H), 1,58 (3H), 2,04 (3H), 2,72 (3H), 3,21 (1H), 3,32 (2H), 4,19 (2H), 4,64 (1H), 5,39  
15 (1H), 6,51 (1H), 6,96 (1H), 6,98-7,17 (4H), 9,68 (1H) ppm.

#### Beispiel 5i

- [3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-3,7-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-[5-  
20 [[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-2,6-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-5-oxo-4,4,6-trimethylheptansäure

- Ein Gemisch aus 289 mg (338 μmol) der unter 5h beschriebenen Verbindung, tert.Butanol (12 ml), 2-Methyl-2-buten (9,6 ml einer 2 molaren Lösung in Tetrahydrofuran, 19 mmol), Wasser (2,5 ml), 237 mg (2,6 mmol) Natriumchlorit (80%ig) und 140 mg (1 mmol) Natriumhydrogenphosphat-Monohydrat wird unter  
25 starkem Rühren 3 Stunden bei 0°C umgesetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem  
30 Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 241 mg (276 μmol, 82%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0,02-0,10 (15H), 0,28 (3H), 0,80-0,87 (21H), 0,89 (3H), 0,92 (9H), 1,23 (3H), 1,57 (3H), 1,98 (3H), 2,71 (3H), 3,12 (1H), 3,21 (1H), 3,37 (1H), 4,11-4,21 (2H), 4,66 (1H), 5,30 (1H), 6,51 (1H), 6,90 (1H), 6,95-7,00 (2H), 7,05-7,15 (2H) ppm.

5

## Beispiel 5k

[3S,6R,7R,(2Z,5S,6E)]-3,7-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-[3-[2,6-dimethyl-5-hydroxy-7-(2-methylthiazol-4-yl)hepta-2,5-dienyl]phenyl]-5-oxo-4,4,6-trimethylheptansäure

- 10 Eine Lösung von 241 mg (276  $\mu\text{mol}$ ) der unter Beispiel 1i beschriebenen Verbindung in einem Gemisch aus 3 ml Dichlormethan und 3 ml Methanol wird mit 65 mg Campher-10-sulfonsäure versetzt. Man läßt 40 Stunden bei 23°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die
- 15 organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Man erhält 96 mg (128  $\mu\text{mol}$ , 46%) der Titelverbindung.

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0,01 (3H), 0,02 (6H), 0,23 (3H), 0,82 (9H), 0,85 (12H), 0,90 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 2,02 (3H), 2,74 (3H), 3,13 (1H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 4,13 (1H), 4,30 (1H), 4,67 (1H), 5,35 (1H), 6,78 (1H), 6,90-7,05 (3H), 7,14-7,20 (2H) ppm.

## 25 Beispiel 5l

[3Z,6S(E),10S,13R,14R]-10,14-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,11,11,13-tetramethyl-7-oxybicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),3,15,17-tetraen-8,12-dion

- In Analogie zu Beispiel 1ab werden 96 mg (128  $\mu\text{mol}$ ) der unter Beispiel 5k
- 30 beschriebenen Verbindung umgesetzt. Man erhält nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat 49 mg (66  $\mu\text{mol}$ , 52%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = -0,25 (3H), -0,05 (3H), 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,78 (3H), 0,82-0,97 (21H), 1,35 (3H), 1,70 (3H), 2,23 (3H), 2,72 (3H), 3,20 (1H), 3,28 (2H), 4,18 (1H), 4,87 (1H), 5,32 (1H), 5,55 (1H), 6,59 (1H), 7,00 (1H), 7,02-7,25 (4H) ppm.

5

## Beispiel 5

[3Z,6S(E),10S,13R,14R]-10,14-Dihydroxy-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,11,11,13-tetramethyl-7-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),3,15,17-tetraen-8,12-dion

- 10 Analog zu Beispiel 1 werden aus 49 mg (66 μmol) der unter 5I beschriebenen Verbindung nach Aufreinigung 22 mg (43 μmol, 65%) der Titelverbindung erhalten.

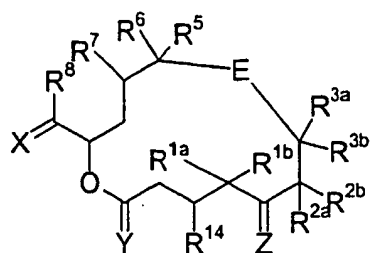
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,11 (3H), 1,16 (3H), 1,20 (3H), 1,58 (3H), 2,10 (3H), 2,31-2,52 (3H), 2,68 (3H), 2,75 (1H), 3,01 (1H), 3,14 (1H), 3,60-3,82 (3H), 4,57 (1H), 4,98 (1H), 5,30-5,40 (2H), 6,62 (1H), 6,98 (1H), 7,10-7,18 (2H), 7,31 (1H), 7,45 (1H) ppm.

15

20

## Patentansprüche

## 1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

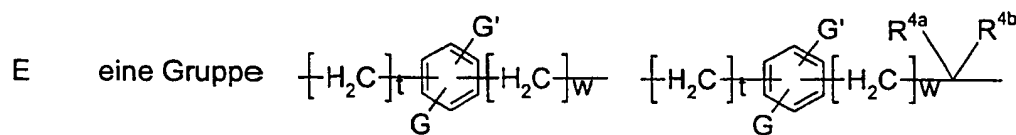


I,

5

worin

- R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)-Gruppe,
- 10 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,



t 0, 1 oder 2,

w 0, 1 oder 2,

- 15 G, G' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, -CN, R<sup>24</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, OR<sup>24</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>24a</sup>R<sup>24b</sup>,

R<sup>24a</sup>, R<sup>24b</sup> gleich oder verschieden sind und R<sup>24</sup> oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-Gruppe mit e = 4, 5 oder 6,

- 20 R<sup>24</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>3a</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,



- R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal,  
R<sup>3b</sup> OPG<sup>14</sup> oder  
R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> gemeinsam eine Bindung,  
R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl,  
5 Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,  
R<sup>5</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-A  
wobei s für 1, 2, 3 oder 4,  
A für OR<sup>22</sup> oder Hal,  
R<sup>22</sup> für Wasserstoff oder PG<sup>4</sup> stehen,  
10 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder  
ein Sauerstoffatom,  
R<sup>8</sup> Wasserstoff, Fluor, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, die alle  
substituiert sein können,  
X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>23</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
15 α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR<sup>9</sup>  
oder eine Gruppierung CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,  
wobei  
R<sup>23</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylrest,  
R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>X</sup>,  
20 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
einen C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, Aryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkylrest oder  
R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> zusammen mit dem Methylenkohlen-  
stoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen  
carbocyclischen Ring  
25 stehen,  
Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,  
Z ein Sauerstoffatom oder H/OR<sup>12</sup>,  
wobei  
R<sup>12</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>Z</sup>  
30 ist,

bedeuten.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R<sup>14</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> und E alle die in der allgemeinen Formel I  
5 angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
3. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> alle die in der allgemeinen Formel I  
10 angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
4. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, E und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen  
15 Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
5. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin Y, Z, R<sup>14</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> alle die  
20 in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
6. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin  
25 Y, Z, R<sup>14</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, E und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.
7. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin  
30 R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und X alle die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben können, und der Rest des Moleküls identisch ist mit dem natürlich vorkommenden Epothilon A oder B.

## 8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

- 5 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 10 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 15 [2S,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 20 [2E,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 25 [2S,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 30 [2R,4R,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion

- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 5 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 10 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,14-dimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 15 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 20 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,12,14-trimethyl-10,10-trimethylen-5-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 25 [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-2,10,10,12,14-pentamethyl-5-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- [2Z,5S(E),9S,12R,13S,14S]-9,13-Dihydroxy-12-ethyl-2,10,10,14-tetramethyl-5-[(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-6-oxabicyclo[13.3.1]nonadeca-1(19),2,15,17-tetraen-7,11-dion
- 30

- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 5 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 10 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 15 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 20 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 25 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion
- 30 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

[2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 5 [2R,4S,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 10 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 15 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 20 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 25 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,15-dimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 30 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

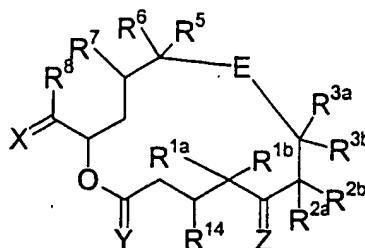
[2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 5 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,13,15-trimethyl-11,11-trimethylen-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

- 10 [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-2,11,11,13,15-pentamethyl-6-[2-(2-pyridyl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

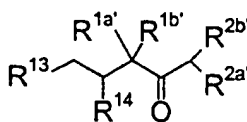
- [2SR,4SR,6S(E),10S,13R,14S,15S]-10,14-Dihydroxy-13-ethyl-2,11,11,15-tetramethyl-6-[2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-3,7-dioxatricyclo[14.3.1.0<sup>2,4</sup>]eicosa-1(20),16,18-trien-8,12-dion

9. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



1.

- 20    worin die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen  
Bedeutungen haben,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
ein Fragment der allgemeinen Formel A



A,

worin

R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup> und R<sup>2b'</sup> die bereits für R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> genannten Bedeutungen haben und

R<sup>13</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,

5 R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,

R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,

R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,

10 C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

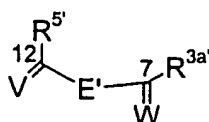
q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

15 bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

mit einem Fragment der allgemeinen Formel B

20



B

worin

E', R<sup>3a'</sup> und R<sup>5'</sup> die bereits für E, R<sup>3a</sup> und R<sup>5</sup> genannten Bedeutungen haben, und

25 V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>17</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR<sup>16</sup>,



W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen-  
 $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder

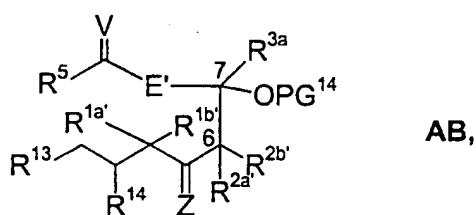
— H/OR<sup>18</sup>,

R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>1</sup>

5 R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl,

bedeuten,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB

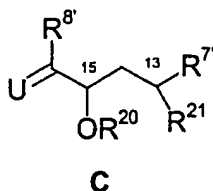


10

worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, E', V und Z die bereits  
 genannten Bedeutungen haben und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine  
 Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen

15 Formel C



worin

R<sup>8'</sup> die bereits in der allgemeinen Formel I für R<sup>8</sup> genannte Bedeutung  
 hat und

20 R<sup>7'</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>20</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG<sup>2</sup>

R<sup>21</sup> eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG<sup>3</sup>,  
 ein Phosphoniumhalogenidrest PPh<sub>3</sub><sup>+</sup>Hal<sup>-</sup> (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br,

I), ein Phosphonatrest  $P(O)(OQ)_2$  ( $Q = C_1-C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest  $P(O)Ph_2$  ( $Ph = Phenyl$ ),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2-C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ ,  
wobei

$R^{23}$  für einen  $C_1-C_{20}$ -Alkylrest,

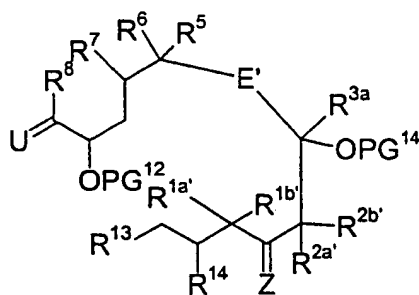
$R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^3$ ,

$R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1-C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7-C_{20}$ -Aralkylrest oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

15 bedeuten,

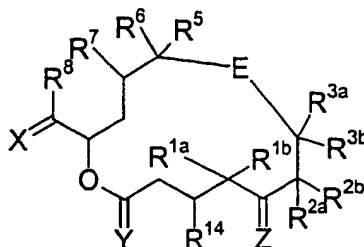
zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



ABC,

20 worin  $R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, E', U$  und  $Z$  die bereits genannten Bedeutungen haben und  $PG^{14}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  $PG$  darstellt, umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

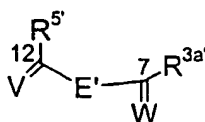
10. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



I,

worin

- 5 die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,  
dadurch gekennzeichnet, daß ein Fragment der allgemeinen Formel B



B

10 worin

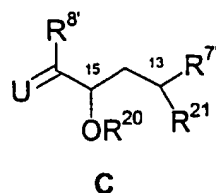
E', R<sup>3a'</sup> und R<sup>5'</sup> die bereits für E, R<sup>3a</sup> und R<sup>5</sup> genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>17</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder  
15 H/OR<sup>16</sup>,

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR<sup>19</sup>, eine C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder  
H/OR<sup>18</sup>,

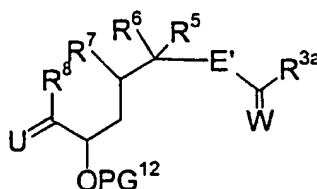
R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG<sup>1</sup>

- 20 R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl,  
bedeuten,  
mit einem Fragment der allgemeinen Formel C



worin

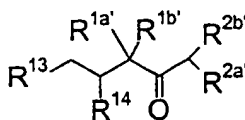
- $R^{8'}$  die bereits in der allgemeinen Formel I für  $R^8$  genannte Bedeutung hat und
- 5  $R^{7'}$  ein Wasserstoffatom,
- $R^{20}$  ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe  $PG^2$
- $R^{21}$  eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe  $OPG^3$ , ein Phosphoniumhalogenidrest  $PPh_3^+Hal^-$  ( $Ph$  = Phenyl;  $Hal$  = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest  $P(O)(OQ)_2$  ( $Q$  =  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl oder Phenyl) oder
- 10 ein Phosphinoxidrest  $P(O)Ph_2$  ( $Ph$  = Phenyl),
- $U$  ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen  $OR^{23}$ , eine  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkyl- $\alpha,\omega$ -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,  $H/OR^9$  oder eine Gruppierung  $CR^{10}R^{11}$ , wobei
- 15  $R^{23}$  für einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkylrest,
- $R^9$  für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe  $PG^3$ ,
- $R^{10}, R^{11}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-, Aryl-,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkylrest oder  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
- 20 stehen,
- bedeuten,
- 25 zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel BC



BC,

worin R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, E', U und W die bereits genannten Bedeutungen haben und PG<sup>12</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

5 mit einem Fragment der allgemeinen Formel A



A,

worin

R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup> und R<sup>2b'</sup> die bereits für R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup> und R<sup>2b</sup> genannten

10 Bedeutungen haben und

R<sup>13</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>13a</sup>, CH<sub>2</sub>-Hal, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>13b</sup>, COHal,

R<sup>14</sup> Wasserstoff, OR<sup>14a</sup>, Hal, OSO<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>,

R<sup>13a</sup>, R<sup>14a</sup> Wasserstoff, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>-Aralkyl oder gemeinsam

eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe oder gemeinsam eine CR<sup>15a</sup>R<sup>15b</sup>-Gruppe,

15 R<sup>13b</sup>, R<sup>14b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Aryl,

C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

20 q 3 bis 6,

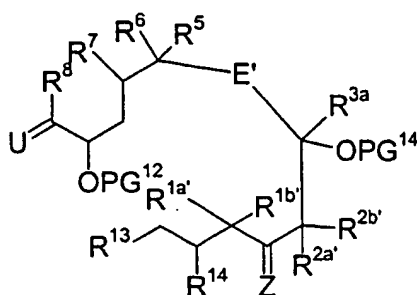
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> verethert oder verestert,

freie Carbonylgruppen in A und R<sup>13</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder

reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin R<sup>1a'</sup>, R<sup>1b'</sup>, R<sup>2a'</sup>, R<sup>2b'</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, E', U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, und PG<sup>14</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt,

umgesetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

11. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. August 2000 (24.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/49020 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 417/06,  
493/08, 405/06, A61K 31/427, 31/4427, A61P 35/00 //  
(C07D 493/08, 313:00, 303:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01332

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Februar 2000 (18.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 08 763.6 18. Februar 1999 (18.02.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

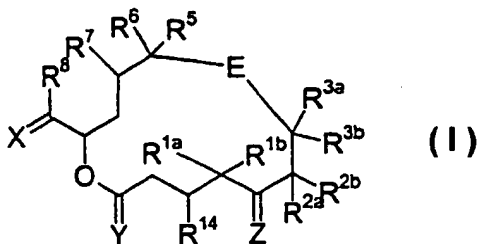
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich  
[DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE).  
SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35,  
D-13467 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE];  
Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).  
SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12,  
D-13465 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE];  
Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE). GRIMM,  
Michael [DE/DE]; Ottokarstrasse 14, D-12105 Berlin  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR PHARMA-  
CEUTICAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: NEUE EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEU-  
TISCHE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein the substituents Y, Z, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> and X have the meanings cited more specifically in the description. The novel compounds interact with tubulin by stabilizing the formed microtubuli. The compounds are able to influence the cell division in a phase-specific manner and are suited for treating malignant tumors, for example, ovarian cancer, gastric carcinoma, colon cancer, breast cancer, lung cancer, head and neck cancer, malignant melanoma, and acute lymphocytic and myelocytic leukemia. The inventive compounds are suited for use in anti-angiogenic therapy as

well as for treating chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis). In order to prevent uncontrolled cell proliferations and to improve the compatibility of medical implants, the inventive compounds can be applied or incorporated in polymeric materials. The inventive compounds can be used alone or, in order to achieve additive or synergistic effects, in conjunction with additional constituents and substance classes which can be used in tumor therapy.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, E, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>14</sup> und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Ausserdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemässen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

WO 00/49020 A3



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:**

28. Dezember 2000

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01332

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/06 C07D493/08 C07D405/06 A61K31/427 A61K31/4427  
A61P35/00 //(C07D493/08,313:00,303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18 June 1998 (1998-06-18) abstract; claims ---	1,11,12
A	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION,DE,VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833 the whole document --- -/--	1,11,12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2000

Date of mailing of the international search report

08/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/01332

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K C NICOLAOU ET AL: "Probing the ring size of epothilones: total synthesis of '14!-, '15!-, '17!-, and '18!Epothilones A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, DE, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, vol. 37, no. 1/02, 1998, pages 81-84, XP002131226 ISSN: 0570-0833 page 83, column 2, last paragraph ---	1,11,12
P,X	GLUNZ, PETER W. ET AL: "The synthesis and evaluation of 12,13-benzodesoxyepothilone B: a highly convergent route" TETRAHEDRON LETT. (1999), 40(38), 6895-6898 , XP004175623 page 6896 -page 6897; examples 2,15,16 ---	1,11,12
P,X	HARRIS, CHRISTINA R. ET AL: "New Chemical Synthesis of the Promising Cancer Chemotherapeutic Agent 12,13-Desoxyepothilone B: Discovery of a Surprising Long-Range Effect on the Diastereoselectivity of an Aldol Condensation" J. AM. CHEM. SOC. (1999), 121(30), 7050-7062 , XP002150959 page 7060, column 1; examples 57,58 -----	1,11,12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/01332

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
<hr/>			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01332

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 7 C07D417/06 C07D493/08 C07D405/06 A61K31/427 A61K31/4427 A61P35/00 //(C07D493/08, 313:00, 303:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ; SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18. Juni 1998 (1998-06-18) Zusammenfassung; Ansprüche	1, 11, 12
A	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, DE, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, Bd. 37, Nr. 15, August 1998 (1998-08), Seiten 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833 das ganze Dokument	1, 11, 12
--- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
24. Oktober 2000		08/11/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Paisdor, B

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	K C NICOLAOU ET AL: "Probing the ring size of epothilones: total synthesis of '14!-, '15!-, '17!-, and '18!Epothilones A" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, DE, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, Bd. 37, Nr. 1/02, 1998, Seiten 81-84, XP002131226 ISSN: 0570-0833 Seite 83, Spalte 2, letzter Absatz ---	1,11,12
P,X	GLUNZ, PETER W. ET AL: "The synthesis and evaluation of 12,13-benzodesoxyepothilone B: a highly convergent route" TETRAHEDRON LETT. (1999), 40(38), 6895-6898 , XP004175623 Seite 6896 -Seite 6897; Beispiele 2,15,16 ---	1,11,12
P,X	HARRIS, CHRISTINA R. ET AL: "New Chemical Synthesis of the Promising Cancer Chemotherapeutic Agent 12,13-Desoxyepothilone B: Discovery of a Surprising Long-Range Effect on the Diastereoselectivity of an Aldol Condensation" J. AM. CHEM. SOC. (1999), 121(30), 7050-7062 , XP002150959 Seite 7060, Spalte 1; Beispiele 57,58 -----	1,11,12

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01332

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
<hr/>			